

## EFEK EKSTRAK AIRDAUN SIRSAK (*Annona muricata*) TERHADAP KADAR SODDAN MDA HEPAR TIKUS WISTAR INDUKSI DIET TINGGI LEMAK DAN TINGGI FRUKTOSA.

Reza Rahma Tazkia, Yeni Amalia, Dini Sri Damayanti\*  
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Pemberian diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa (DTLTF) secara terus menerus akan memicu terjadinya peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) di hepar. Daun sirsak diketahui memiliki potensi sebagai antioksidan. Tujuan penelitian untuk membuktikan pengaruh ekstrak air daun sirsak terhadap kadar SOD dan MDA hepar tikus wistar yang diinduksi diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa.

**Metode:** Desain penelitian *post test group control only*. Penelitian menggunakan 25 ekor tikus wistar jantan usia sekitar 8-10 minggu dengan berat awal 175-200 gram. Tikus dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok negatif, positif, perlakuan 1, perlakuan 2 dan perlakuan 3 dengan tiap kelompok berisikan 5 ekor tikus. Pemberian DTLTF dilakukan selama 10 minggu untuk menginduksi terjadinya dislipidemia pada semua kelompok kecuali kelompok negatif. Ekstrak air daun sirsak (EADS) diberikan pada KP1 (100mg/kgBB), KP2 (200mg/kgBB), KP3 (400mg/kgBB) secara perorangan. Kadar SOD dan MDA diperiksa dengan metode spektrofotometri. Analisa data dengan uji Kruskal Wallis dilanjutkan uji Mann Whitney dengan  $p < 0,05$ .

**Hasil:** Diet tinggi lemak dan diet tinggi fruktosa dapat menurunkan kadar SOD dan meningkatkan kadar MDA hepar ( $p < 0,05$ ). Pemberian EADS pada kelompok perlakuan 3 (400mg/kgBB) memiliki hasil paling kuat dalam meningkatkan kadar SOD dan menurunkan kadar MDA yaitu 1,7 kali lipat dan 71.4% dibandingkan KP ( $p < 0,05$ ).

**Kesimpulan:** Ekstrak air daun sirsak meningkatkan kadar SOD dan menurunkan kadar MDA hepar tikus wistar yang diinduksi diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa.

**Kata kunci:** dislipidemia, diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa, daun sirsak, kadar SOD dan MDA hepar.

## THE EFFECTS OF SOURSOP (*Annona muricata*) LEAVES WATER EXTRACT IN SOD AND MDA HEPAR LEVELS OF WISTAR RATS INDUCED HIGH FAT AND HIGH FRUCTOSE DIET.

Reza Rahma Tazkia, Yeni Amalia, Dini Sri Damayanti\* Faculty of Medicine, University of Islam Malang

### ABSTRACT

**Introduction:** Giving a high-fat and high-fructose diet (HFFD) continuously will trigger an increase in the production of Reactive Oxygen Species (ROS) in hepar. Soursop leaves are known to have potential as antioxidants. The purpose of this study was to prove the effect of soursop leaves in SOD and MDA hepar levels of wistar rats induced HFFD.

**Method:** Design of study was a post test group control only. The experiment used 25 male wistar rats aged 8-10 weeks with an initial body weight 175-200 grams. Rats were divided into 5 groups labelled as Negative (N), Positive (P), Treatment 1 (T1), Treatment 2 (T2), Treatment 3 (T3) with each group containing 5 rats. HFFD was carried out for 10 weeks to induce the occurrence of dyslipidemia in all groups except the negative (N). Soursop leaves water extract is given to T1 (100mg / kgB.W), T2 (200mg / kgB.W), T3 (400mg / kgB.W) in an oral round. SOD and MDA levels were examined by spectrophotometric methods. Data analysis used Kruskal Wallis and Mann Whitney with a significance level at  $p < 0.05$ .

**Results:** HFFD can reduce SOD levels and increase MDA hepar levels significantly ( $p < 0.05$ ). Giving soursop leaves water extract in T3 (400mg / kgB.W) had the significant results in increasing SOD levels and decreasing MDA hepar levels, namely 1.7 times from P and 71.4% compared to the P ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Soursop leaves water extract increase SOD and decrease MDA hepar levels of wistar rats induced HFFD.

**Keywords:** dyslipidemia, high fat and high fructose diet, soursop leaves, SOD and MDA hepar levels.

\*Correspondence:

Dini Sri Damayanti

Faculty of Medicine, University of Islam Malang

Address : Jl. MT Haryono 193, Malang City, East Java, Indonesian, 65145

e-mail: [dinisridamayanti@unisma.ac.id](mailto:dinisridamayanti@unisma.ac.id)

## PENDAHULUAN

Dislipidemia merupakan kondisi dimana terjadi peningkatan kadar lipid dalam darah, diantaranya kadar kolesterol total, trigliserida dan *Low Density Lipoprotein* (LDL) namun terjadi penurunan pada kadar *High Density Lipoprotein* (HDL)<sup>1</sup>. Prevalensi terjadinya dislipidemia menurut *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* meningkat 34,4% pada pria dan 37,6% pada wanita untuk kategori usia muda. Peningkatan tersebut berkaitan dengan adanya gaya hidup masyarakat yang tidak teratur dalam mengonsumsi makanan tinggi lemak dan gula serta aktifitas fisik yang kurang<sup>2</sup>.

Peningkatan metabolisme lemak yang diakibatkan oleh induksi diet tinggi lemak dan fruktosa akan menyebabkan peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) baik di sirkulasi atau di sel adipose<sup>3</sup>. Selain itu induksi ini juga dapat menyebabkan terjadinya peningkatan radikal bebas dengan membuat inflamasi di saluran cerna yang kemudian merusak integritas intraseluler di intestinal. Selanjutnya inflamasinya akan menyebar secara sistemik yang salah satunya ke hepar. Keadaan ini menyebabkan radikal bebas di hepar ikut meningkat sehingga antioksidannya turun. Selain ke hepar, inflamasi juga bisa masuk ke jaringan adipose menyebabkan terjadinya lipolysis yang akan meningkatkan *Free Fatty Acid* (FFA). FFA akan ditransport ke hepar untuk diubah menjadi LDL atau disimpan dalam bentuk TG. Penimbunan simpanan TG di hepar akan menginduksi terjadinya inflamasi sehingga terjadi steatosis. Inflamasi inilah yang juga akan meningkatkan produksi radikal bebas dan menurunkan antioksidan di hepar. Ketidakseimbangan reaksi reduktase yang menyebabkan antioksidan menurun disebut stress oksidatif. Indikator utama untuk melihatnya ialah dengan SOD dan MDA<sup>4</sup>. Stress oksidatif menjadi penyebab banyaknya kerusakan di berbagai organ manusia.

Indonesia merupakan negara dengan keanekaragaman hayati terbesar kedua di dunia, sehingga pemanfaatan tanaman herbal sebagai terapi alternatif sangat banyak diterapkan<sup>5</sup>. Salah satu diantara banyaknya herbal yang sering digunakan adalah daun sirsak (*Annona muricata*)<sup>6</sup>. Daun tanaman ini mengandung senyawa flavonoid, tannin, fitosterol, kalsium oksalat dan alkaloid. Senyawa-senyawa tersebut khususnya flavonoid diduga dapat menjadi obat antihiperlipidemia dengan menghambat pembentukan kolesterol caranya dengan menghambat enzim HMG CoA reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase) dan sebagai antioksidan dengan menurunkan produksi ROS<sup>6,7</sup>. Penelitian yang pernah dilakukan oleh Wurdianing *et al.*, (2014) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak

daun sirsak (*Annona muricata*) pada tikus yang diinduksi diet tinggi lemak menunjukkan perubahan profil lipid<sup>8</sup>. Sedangkan pada penelitian lain terdapat penambahan fruktosa 10% dan lama induksi diet yang berbeda<sup>9,10</sup>. Penggunaan ekstrak dengan metode infusa berdasarkan kebiasaan masyarakat pada umumnya mengonsumsi herbal dengan rebusan seperti menyeduh jamu<sup>11</sup>.

Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti tertarik untuk mengetahui efek EADS terhadap kadar SOD dan MDA hepar tikus Wistar jantan induksi DTLTF.

## METODE PENELITIAN

### Desain Penelitian

Penelitian yang dilakukan merupakan jenis penelitian experimental laboratorium yang menggunakan desain *post test group only* secara *in vivo*.

Penelitian dimulai bulan Juli- Oktober 2018 yang terdiri dari aklimatisasi 2 minggu dan proses perlakuan 10 minggu. Proses pemeliharaan dan perlakuan tikus dilakukan di laboratorium *animal house*. Laboratorium Parasit Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya (FK UB) Malang. Sedangkan untuk pembuatan IDS dilakukan di Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang (UNISMA) dan pemeriksaan kadar SOD dan MDA di Laboratorium Farmakologi FK UB.

Penelitian ini telah disetujui secara etik oleh Komisi Etik Penelitian Universitas Brawijaya dengan No.202/EC/KEPK-S1/08/2018.

### Hewan Coba

Hewan coba pada penelitian menggunakan tikus wistar jantan, dengan usia sekitar 8-10 minggu dengan berat badan 150-200 gr. Total hewan coba yaitu 25 tikus yang dibagi dalam 5 kelompok yaitu kontrol negatif (KN), kontrol positif (KP), perlakuan 1 (KP1), perlakuan 2 (KP2), perlakuan 3 (KP3).

### Perawatan dan Perlakuan Hewan Coba

Aklimatisasi pada hewan coba di Laboratorium Parasitologi (*animal house*) selama 2 minggu. Pada hari ke 14 dilakukan teknik randomisasi. Setiap tikus ditempatkan pada 1 kandang yang berbeda. Tikus kemudian dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu KN (Diet normal + air), KP (Diet TLTF+air), KP1 (Diet TLTF+IDS 100mg/kgBB), KP2 (Diet TLTF+IDS 200mg/kgBB), KP3 (Diet TLTF+IDS 400mg/kgBB). Pemberian ekstrak air daun sirsak (EADS) dengan personde lambung. Perlakuan pada hewan coba dilaksanakan selama 70 hari.

### Pembuatan Pakan Diet Normal

Pembuatan diet normal untuk kelompok kontrol negatif terdiri dari 22,5 gr pars, 10 gr tepung, 10 ml air untuk 1 ekor tikus wistar jantan. Sehingga total yang diberikan pada pakan diet normal adalah 42,5 gr<sup>9,12</sup>.

### Prosedur Pembuatan Pakan DTLTF

Pembuatan diet tinggi lemak mengacu pada hasil penelitian yang dilakukan oleh Murwani dkk. dengan cara PARS 20 g, dicampur dengan tepung terigu 10 g, kolesterol 0,8 g, asam kolat 0,08 g dan minyak babi 1 cc dan ditambahkan fruktosa 10% dari total berat pakan yang ikut serta dicampurkan bersama pakan<sup>9,10</sup>. Campuran diaduk merata, dibentuk bulat-bulat dan dikeringkan. Pembuatan pakan normal atau pakan kelompok kontrol negatif dengan komposisi 22,5 gr PARS, 10 g tepung, 10 ml air untuk masing-masing tikus.

### Pembuatan EADS

Daun yang dipilih melalui determinasi dari Balai Materia Medika, Batu, Malang dicuci dan dikeringkan. Selanjutnya digiling sehingga terbentuk serbuk. Serbuk daun kering dimasukkan dalam panci dekok dengan bagian bawah diisi air dan telah dididihkan sampai 90-100 °C. Perbandingan serbuk dengan air, yaitu 1: 10. Panci yang berisi serbuk daun sirsak dan air direbus selama 15 menit sambil diaduk<sup>13</sup>. Setelah dingin, ekstrak disaring menggunakan kertas Whatman no 1. Filtrat selanjutnya divacum menggunakan evaporator pada suhu 40-60 °C sampai volume mencapai sekitar 1/3 bagian<sup>14</sup>. Selanjutnya, ekstrak pekat dilakukan *freeze drying* untuk menghasilkan ekstrak dalam bentuk serbuk kering dan bisa disimpan<sup>15,16</sup>.

### Pengambilan Jaringan Hepar

Pada hari ke 70 terhitung dari proses perlakuan, dilakukan pembedahan dengan injeksi ketamine 5 mg/kgBB secara intramuskular (IM). Kemudian tikus difiksasi pada tempat pembedahan setelah sebelumnya dipastikan bahwa tikus telah teranastesi dengan baik. Langkah selanjutnya adalah menyemprotkan alkohol 70% pada bagian abdomen tikus lalu membuat irisan bentuk V mulai dari genital hingga diafragma menggunakan pisau diseksi dan forceps untuk membuka abdomen secara lengkap yang akan dilanjutkan dengan membuka thorak. Setelah bagian abdomen terbuka, jaringan hepar dipisahkan dari jaringan lain dan dimasukkan pada plastic klip yang sudah diberi label dan disimpan pada *vacuntainer*.

### Pengukuran Kadar SOD Hepar

Jaringan hepar yang sudah diambil dan dikirim ke laboratorium Farmakologi UB selanjutnya dimasukkan dalam larutan *Phosphate Buffer Saline*

(PBS) dalam pH 6,8-7,4 dan diinkubasi pada suhu 4°C kemudian dihancurkan dengan menggunakan mortar. Bahan yang sudah dihancurkan ditambahkan dengan cairan *Sulfonyl Flouride* (PMSF) dengan perbandingan 1ml: 100mg. Selanjutnya bahan yang sudah larut dimasukkan dalam tabung reaksi dan didiamkan selama 30 menit sampai 2 jam. Setelah itu dimasukkan dalam refrigerator untuk mempertahankan suhu pada 4°C kemudian jaringan hepar disentrifugasi dalam 6000- 10000 rpm selama 5-20 menit untuk didapatkan supernatan.

Supernatan yang telah diperoleh selanjutnya dimasukkan dalam *effendort tube* dan ditambahkan 1 ml PBS, 100 ul xanthine serta 100 ul NBT lalu aduk dengan vortex. Panaskan dengan waterbath selama 30 menit dengan suhu 30 °C dilanjutkan dengan sentrifuse selama 10 menit dengan kecepatan 3500 rpm. Kemudian mengambil supernatan dan menambahkan PBS sampai dengan 3500 ml dan mengukur secara spektrofotometri pada max  $\lambda=580$ <sup>17</sup>.

### Pengukuran Kadar MDA Hepar

Tahap awal yang dilakukan pada pengukuran MDA persis seperti yang dilakukan pada pengukuran SOD, yaitu yang telah di jelaskan pada paragraf pertamanya. Selanjutnya adalah menambahkan 1ml aquadest, 200 ul TCA 20%, 400 ul Na Thio 0,67% dan 250 ul HCl 1 N pada supernatan yang telah diperoleh lalu aduk dengan vortex. Kemudian dipanaskan dengan *waterbath* suhu 96 °C  $\pm$  10 menit lalu disentrifugasi selama 10 menit dengan kecepatan 5000 rpm. Setelah itu, supernatannya diambil dan diukur secara spektrofotometri pada max  $\lambda=532$ <sup>17</sup>.

### Analisa Data

Data statistik yang diperoleh dikumpulkan dalam bentuk tabulasi dan diuji normalitas serta homogenitas, dan dianalisa statistik menggunakan *Kruskal Wallis* dengan nilai signifikansi  $p < 0,05$  dan yang dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* untuk mengetahui adanya perbedaan antar kelompok perlakuan. Software yang digunakan untuk uji statistik, yaitu SPSS 16.0.

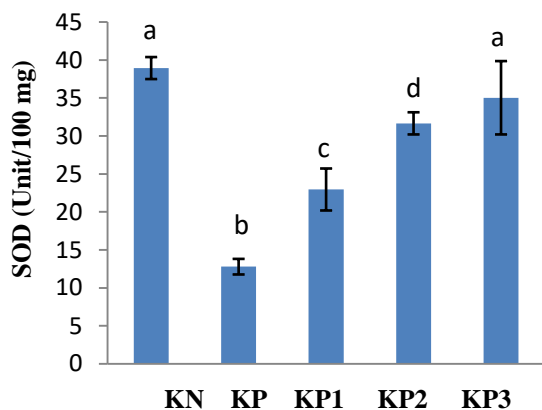
### HASIL DAN ANALISA DATA

#### Karakteristik Sampel Penelitian

Sampel penelitian yang dipilih adalah tikus wistar jantan usia 8- 10 minggu dengan berat badan awal 175- 200 gram dan lama adaptasi 2 minggu.

#### Kadar SOD Hepar

Kadar SOD hepar kelompok kontrol dan perlakuan yang diberikan EADS ditunjukkan pada Gambar 1.



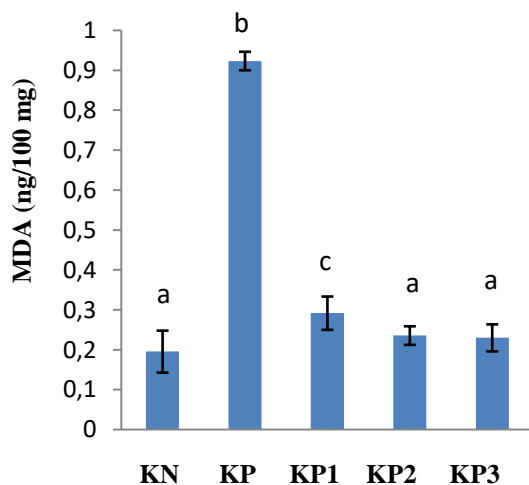
**Gambar 1: Kadar SOD Hepar Tikus**

**Keterangan :** Data dalam mean  $\pm$  SD. a, b, c, d. = huruf berbeda menunjukkan perbedaan signifikan ( $p < 0,05$ )

Berdasarkan hasil analisis uji *Kruskall Wallis* didapatkan perbedaan signifikan. Pada Uji Mann-Whitney didapatkan perbedaan signifikan KP terhadap KN, KP1, KP2 dan KP3. KN tidak berbeda signifikan ( $p > 0,05$ ) terhadap KP3. Semakin tinggi dosis, semakin tinggi juga kadar SOD.

#### Kadar MDA Hepar Tikus

Kadar MDA hepar kelompok kontrol dan perlakuan yang diberikan EADS ditunjukkan pada **Gambar 2**.



**Gambar 2 Kadar MDA Hepar Tikus**

**Keterangan :** Data dalam mean  $\pm$  SD. a, b, c, d = huruf berbeda menunjukkan perbedaan signifikan ( $p < 0,05$ )

Berdasarkan uji *Kruskall Wallis* didapatkan perbedaan signifikan pada kadar MDA hepar tikus. KP berbeda signifikan ( $p < 0,05$ ) terhadap KN, KP1, KP2 dan KP3. KN tidak berbeda signifikan ( $p > 0,05$ ) terhadap KP2 dan KP3. Semakin tinggi dosis maka semakin rendah kadar MDA.

#### Hasil Korelasi antara SOD dan MDA Hepar

Hasil korelasi antara SOD dan MDA hepar ditunjukkan pada **Tabel 1**

**Tabel 1 Korelasi antara SOD dan MDA**

		SOD	MDA
SOD	Pearson Correlation	1	-0.852**
	Sig. (2-tailed)		0.000
	N	25	25

**Keterangan :** Tabel 1 menunjukkan korelasi antara SOD dan MDA hepar pada penelitian ini. Data diuji dengan *Pearson Correlation*. \*\* merupakan tanda adanya korelasi yang signifikan.

Berdasarkan uji *Pearson Correlation*, korelasi antara SOD dan MDA hepar adalah signifikan ditunjukkan ( $r = -0,852$ ). Sehingga dapat disimpulkan bahwa SOD memiliki korelasi yang signifikan terhadap penurunan MDA.

## PEMBAHASAN

### Karakteristik Sampel Penelitian

Penelitian ini menggunakan sampel hewan coba tikus Wistar (*Rattus naverigicus*) jantan usia 8-10 minggu dengan berat badan awal 175 -200 g dan dalam keadaan sehat yang ditandai dengan gerakan aktif dari tikus. Pemilihan hewan coba ini berdasar pertimbangan pada cara memperoleh, adaptasi juga pemeliharaan yang cukup mudah serta daya tahan terhadap kondisi laboratorium dan sensitifitas terhadap obat yang tinggi<sup>18,19</sup>. Selain itu juga karena fisiologis dan DNA tikus wistar yang memiliki kemiripan dengan manusia sehingga sering digunakan dalam penelitian<sup>20</sup>.

Pemilihan tikus jantan karena tidak dipengaruhi oleh siklus hormonal serta tidak mengalami kehamilan yang dapat menimbulkan bias pada penelitian. Untuk usia 8-10 minggu dipilih dengan pertimbangan bahwa usia tikus cukup dewasa namun belum terlalu tua karena pada penelitian ini akan dilakukan perlakuan yang cukup lama. Dengan usia ini juga diharapkan keadaan tikus cukup besar dengan ukuran organ yang tidak terlalu kecil sehingga memudahkan pengambilan organ. Sedangkan berat badan tikus menggambarkan kesehatan hewan coba. Proses adaptasi tikus dilakukan selama 2 minggu untuk penyesuaian terhadap lingkungan laboratorium<sup>18</sup>.

Pemeliharaan tikus dilakukan dengan meletakkan satu ekor tikus pada satu kandang. Hal ini bertujuan untuk mencegah perkawinan antara tikus, meminimalisir stres dan bias diet. Penggunaan kandang atau lingkungan tikus juga dibuat sama untuk meminimalisir bias lingkungan<sup>18</sup>.

Pemberian ekstrak air daun sirih melalui peronde lambung bertujuan agar dosis yang masuk sesuai karena telah dihitung berdasarkan BB masing-masing tikus, waktu pemberian seragam sehingga tidak terjadi bias penelitian. Namun ada kekurangan pada metode ini di antaranya bisa terjadi stress pada tikus, resiko aspirasi, volume lambung cepat penuh sehingga *intake* makan menurun dan risiko kematian hewan akibat salah penyondan.

Pada penelitian kelompok, pemberian DTLTF tidak menyebabkan perbedaan berat badan, BMI dan lemak visceral<sup>21,22</sup>. Selain itu dari hasil penelitian lain didapatkan bahwa DTLTF menyebabkan peningkatan kadar kolesterol total namun tidak menyebabkan perbedaan kadar TG dibanding KN<sup>23</sup>. Dari hasil tersebut dapat diambil kesimpulan bahwa DTLTF mampu menyebabkan perubahan lipid tetapi belum mampu menyebabkan terjadinya obesitas.

#### **Efek Pemberian DTLTF terhadap Kadar SOD dan MDA Hepar**

Pemberian DTLTF pada tikus selama 10 minggu menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara kelompok kontrol positif (KP) terhadap kontrol negatif (KN) ( $p < 0,05$ ). SOD hepar pada kelompok kontrol positif mengalami penurunan 67% dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Sedangkan MDA hepar mengalami peningkatan 3,7 kali lipat dibandingkan kelompok kontrol negatif.

Komposisi diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa yang mengandung kolesterol, asam lemak dan minyak babi serta fruktosa 10% menyebabkan terjadinya kondisi dyslipidemia tanpa disertai hiperglikemia<sup>21,23,24</sup>. Hiperlipidemia meningkatkan pembentukan TG di hepar<sup>25</sup>. Kondisi ini

akan memicu terjadinya inflamasi di hepar yang ditandai dengan peningkatan kadar SGOT dan SGPT serta peningkatan jumlah sel hepatosit yang mengalami nekrosis<sup>26</sup>. Adanya inflamasi juga akan meningkatkan produksi radikal bebas dan menurunkan antioksidan di hepar. Ketidakseimbangan reaksi reduktase dapat menyebabkan penurunan antioksidan atau terjadi stress oksidatif.

Stress oksidatif ditandai dengan adanya proses peroksidasi lipid membran. Proses ini merupakan inisiasi reaksi berantai oleh radikal hidroksil atau oksigen yang mengoksidasi asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) pada membrane sel. Hasil akhir dari peroksidasi lemak berupa gugus karbonil atau aldehid seperti MDA<sup>27</sup>. Terjadinya peningkatan ROS yang tinggi menyebabkan tubuh harus mengeluarkan antioksidan yang cukup banyak pula untuk menetralkan senyawa radikal tersebut. SOD merupakan antioksidan enzimatis yang berpartisipasi besar pada proses degradasi senyawa radikal bebas intraseluler<sup>28</sup>. Pada keadaan stress oksidatif, kerja SOD yang sangat berat untuk *scavenging* jumlah  $O_2$  yang cukup tinggi mengakibatkan kadar SOD hepar menurun dan kadar MDA meningkat.

#### **Efek Pemberian EADS terhadap Kadar SOD dan MDA Hepar**

Hasil Penelitian ini menunjukkan adanya peningkatan kadar SOD dan penurunan kadar MDA hepar dengan pemberian infusa daun sirih. Dari penelitian ini kadar SOD meningkat dengan pemberian ekstrak air daun sirih bergantung jumlah dosisnya. Pada KP1 (dosis 100mg/KgBB) terjadi peningkatan 0,7 kali lipat, KP2 (dosis 200mg/KgBB) meningkat 1,5 kali lipat, dan KP3 (400mg/KgBB) meningkat 1,7 kali lipat dibandingkan kelompok kontrol positif yang juga telah diinduksi diet TLTF selama 10 minggu. Untuk Kadar MDA hepar pada KP juga berbeda signifikan ( $p < 0,05$ ) dengan KP1, KP2, dan KP3. Kadar MDA terbukti turun dengan pemberian infusa daun sirih berturut-turut sesuai dengan dosis yang diberikan. Pada kelompok perlakuan 1 (KP1) dengan dosis 100mg turun sebanyak 68%, KP2 turun 74% dan KP3 sekitar 75% dibandingkan kelompok kontrol positif. Hal ini membuktikan bahwa EADS memiliki efek antioksidan pada tikus model dislipidemia serta semakin tinggi dosis potensi antioksidannya semakin besar pula. Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian lain yang membuktikan, bahwa pemberian EADS dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT yang menandai adanya kerusakan di hepar<sup>26</sup>. Sehingga berdasarkan kedua hasil penelitian dapat diduga bahwa EADS mempunyai efek sebagai hepatoprotektor.

Mekanisme peningkatan SOD dan penurunan MDA karena pemberian infusa daun sirih

didugadisebabkan adanya aktivitas bahan aktif daun sirsak yang mempunyai potensi sebagai antioksidan. Berdasarkan penelitian oleh Adewole dan Ojewole (2008) di Nigeria membuktikan bahwa ekstraksi daun sirsak dengan air memiliki aktivitas antioksidan yang mampu menjadi hepatoprotektor.

Alasan penelitian ini menggunakan pelarut air adalah untuk menarik senyawa- senyawa zat aktif yang bersifat polar dan larut air. Selain itu air juga bersifat murni terbebas dari kontaminasi garam-garam anorganik sehingga lebih aman dan tidak bersifat toksik. Dengan demikian penggunaan air sebagai bahan pelarut diharapkan dapat menarik senyawa yang bersifat larut air seperti flavonoid dan senyawa fenol lainnya<sup>7</sup>.

Flavonoid adalah salah satu senyawa polifenol yang dapat mereduksi radikal bebas antara lain radikal superoksida, alkoksil, peroksil dan hidroksil. Senyawa polifenol bekerja dengan cara (1) Menekan pembentukan radikal bebas menghambat enzim atau pengelatan ion logam yang terlibat dalam produksi radikal bebas, (misal: protein kinase C, xantin oksidase, lipoksigenase, NADH oksidase dan sebagainya), (2) Peredaman radikal bebas (*free radical scavenging*). Sehingga produksi radikal bebas dapat dihambat. Selain itu, senyawa ini juga mampu menghambat kerja enzim sitokrom (P-450) dan juga bisa memodulasi beberapa enzim pertahanan seperti SOD, glutathione peroksidase, dan katalase<sup>29</sup>. Flavonoid juga mampu mencegah pembentukan MDA dengan menghambat pembentukan radikal hidroksil yang mampu memperoksidasilipid membrane sel untuk menghasilkan MDA. Aktivitas antioksidan dari flavonoid ini khususnya adalah untuk menetralkan radikal bebas sehingga dapat mencegah dan menurunkan terjadinya peroksidasi lipid yang dapat menyebabkan kerusakan sel hepar. Dari penelitian ini juga didapatkan korelasi yang signifikan antara SOD dan MDA yang artinya peningkatan SOD dapat menurunkan kadar MDA.

Berdasarkan hal tersebut maka dapat diduga bahwa penurunan kadar SOD dan peningkatan kadar MDA hepar karena pemberian EADS dapat mencegah terjadinya kerusakan hepar melalui peningkatan antioksidan<sup>30</sup>.

## SIMPULAN

### Simpulan

Berdasarkan hasil analisis data dan pembahasannya yang dilakukan pada penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian diet TLTF selama 10 minggu dapat menurunkan kadar SOD dan meningkatkan kadar MDA hepar.
2. Pemberian EADS dosis 100 mg/kgBB, 200mg/KgBB, 400mg/KgBB dapat meningkatkan kadar SOD hepar dan menurunkan kadar MDA hepar.

3. Semakin tinggi dosis pemberian infusa daun sirsak semakin tinggi efek antioksidannya.

## Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini, guna meningkatkan dan mengembangkan lebih lanjut, maka disarankan untuk:

1. Melakukan penelitian lanjutan dengan variasi dosis yang berbeda untuk mengetahui dosis minimal, dosis efektif, dosis maksimal serta dosis toksik.
2. Melakukan penelitian *in silico* terkait interaksi antara senyawa-senyawa yang terkandung dalam daun sirsak
3. Melakukan penelitian lebih lanjut dengan induksi diet tinggi lemak tinggi fruktosa secara kronis untuk melihat efek herbal sebagai hepatoprotektor.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada IOM dan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang yang telah mendanai penelitian, petugas laboran dan tim penelitian yang telah membantu pada penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. PERKI. Panduan Tata Laksana Dislipidemia. Jakarta: Centra Communications; 2017.
2. Moor, V. J. A., Amougou, S. N., Ombotto, S., Ntone, F., Wouamba, D. E., & Nonga, B. N. Dyslipidemia in Patients with a Cardiovascular Risk and Disease at the University Teaching Hospital of Yaoundé, Cameroon. *International Journal of Vascular Medicine*. 2017. 1–5.
3. Murray, R. K., Granner, D.K., Mayes, P.A. dan Rodwell, V.W. *Biokimia Harper*. Jakarta: EGC; 2014. Edisi 29
4. Rico Irawan. Hubungan Obesitas terhadap Kadar MDA plasma pada Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter UIN Syarif Hidayatullah Jakarta. UIN Jakarta. 2013.
5. Darjono, U.N.A. Analisis minyak atsiri serai (*Cymbopogon citratus*) sbagai alternatif bahan irigasi saluran akar gigi dengan menghambat pertumbuhan *Enterococcus faecialis*. Majalah Sultan Agung. 2011;49.
6. Coria-te, A. V, Montalvo-go, E. and Obledo-va, E. N. *Annona muricata*: A comprehensive review on its traditional medicinal uses, phytochemical, pharmacological activities, mechanisms of action and toxicity. 2018; pp. 662691. doi: 10.1016/j.arabjc.2016.01.004
7. Yuniarti, Lelly., Miranti Kania Dewi., Uci Ary Lantika., Tryando Bathara. Potensi Ekstrak Air Daun Sirsak Sebagai Penurun

- Kolesterol dan Pengendali Bobot Badan. Universitas Islam Bandung.2016.
8. Wurdianing I, Nugraheni SA, Rahfiludin Z. Efek ekstrak daun sirsak ( *Annona muricata* Linn ) terhadap profil lipid tikus putih jantan ( *Rattus Norvegicus* ). *Jurnal Gizi Indonesia*. 2014;3(1):7–12.
  9. Bantle JP. Dietary Fructose and Metabolic Syndrome. *J Nutr*. 2009;139: 1263S
  10. Murwani S, Ali M, Muliarta K. Diet Aterogenik pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus* Strain Wistar) sebagai Model Hewan Aterosklerosis. *Kedokteran Brawijaya*. 2013;22(1):1–2.
  11. MENKES. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 6 Tahun 2016 tentang Formularium Obat Herbal Asli Indonesia. 2016.
  12. Lozano I, Van Der Werf R, Bietiger W, Seyfritz E, Peronet C, Pinget M, Jeandidier N, Maillard E, Marchioni E, Sigrist S, Dal S. High-Fructose and High-Fat Diet-Induced Disorders in Rats: Impact on Diabetes Risk, Hepatic and Vascular Complications. *Nutr Metab*. 2016;13(1):1–13.
  13. Félix-Silva J, Souza T, Menezes YAS, Cabral B, Câmara RBG, Silva-Junior AA, et al. Aqueous leaf extract of *Jatropha gossypifolia* L. (Euphorbiaceae) inhibits enzymatic and biological actions of Bothrops jararaca snake venom. *PLoS One*. 2014;9(8).
  14. Oyedele O, Osho F, Solomon O. Biocidal and Phytochemical Analysis of Leaf Extracts of *Annona muricata* ( Linn .). *Int J Sci Basic Appl Res*. 2015;4531(Mic):76–87.
  15. Mulinacci N, Innocenti M, Bellumori M, Giaccherini C, Martini V, Michelozzi M. Storage Method, Drying Processes and Extraction Procedures Strongly Affect the Phenolic Fraction Of Rosemary Leaves: An HPLC/DAD/MS Study. *Talanta*. 2011
  16. Yi W, Wetzstein HY. Effects of Drying and Extraction Conditions on The Biochemical Activity of Selected Herbs. *HortScience*. 2011;46(1):70–3.
  17. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine third edition. New York: oxford university press; 1999
  18. Permana Z. Konsumsi, Kecernaan dan Performa Tikus Putih disuplementasi Biomineral. Institut Pertanian Bogor; 2010.
  19. Agustina D. Pengaruh Pemberian Jus Biji Pepaya ( *Carica papaya* L .) terhadap Rasio Kolesterol LDL : HDL Tikus Sprague Dawley Dislipidemia. *Kedokteran Universitas Diponegoro*. 2013
  20. Udin, M.F. Pengaruh Pemberian Vaksin LDL yang dioksidasi Kombinasi dengan Adjuvant TT Terhadap Immunoglobulin G Arteri Renalis, Tesis Program Studi Biomedik Kekhususan Immunologi Universitas Brawijaya, Malang; 2005.24.
  21. Damayanti, Dini S. Efek Ekstrak Air Daun Sirsak (EADS) Terhadap Berat Badan ,Kadar Leptin dan TNF alfa serum Tikus dengan Diet Tinggi Lemak dan Tinggi Fruktose (TLTF). Desertasi. Universitas Brawijaya. Malang. 2019. *Unpublished*.
  22. Pertiwi, Pyarkatariana PE. Efek Infusa Daun Sirsak (*Annona muricata*) terhadap BMI, Lemak Visceral, dan Kadar Asam Urat Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak dan Tinggi Fruktosa. Fakultas Kedokteran Islam Malang. Malang. 2019.
  23. Indriyani, Dewi F. Efek Infusa Daun Sirsak terhadap Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak dan Tinggi Fruktosa. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. Malang. 2019.
  24. Maulana, Adnanda. Efek Infusa Daun Sirsak terhadap Kadar LDL dan HDL Serum Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak dan Tinggi Fruktosa. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. Malang. 2019.
  25. Basciano H, Frederico L and Adeli K. Fructose, insuline resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nurt & Metab*. 2005; 2 (5):1-14
  26. Sari, Erla Devita. Efek Infusa Daun Sirsak terhadap Kadar SGOT dan SGPT serta Nekrosis Jaringan Hepat Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak dan Tinggi Fruktosa. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. Malang. 2019.
  27. Poliodori, M.C. Mecocci, P. Plasma Susceptibility to Free Radical Induced Antioxidant Consumption and Lipid Peroxidation is Increased in Very Old Subjects with Alzheimer Disease. *J Alzheimers Dis*. 2002; 6, 517-522
  28. Wresdiyanti, Tutik; Made A; Dini F., et al. Pengaruh a- Tokoferol Terhadap Profil SOD dan MDA pada Jaringan Hati Tikus di bawah Kondisi Stress, *Jurnal veteriner*; 2008.
  29. Suhartono, Eko, dkk. Kapita Selekta Biokimia Stres Oksidatif: Dasar & Penyakit. Pustaka Benua. Banjarmasin. 2007
  30. Nadhiyah, Ulfatun. Efek Perasan Buah dan Rebusan Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) terhadap Kadar SOD Jaringan Hepar Tikus Wistar yang Diinduksi Rifampisin. Fakultas Kedokteran Islam Malang. 2012

